

BİR OLGU NEDENİYLE ANGIOİMMUNOBLASTİK LENFADENOPATİ

Uzm. Dr. N. YALMAN • Doç. Dr. S. ANAK • Doç. Dr. Ö. DEVECİOĞLU • Doç. Dr. B. ZÜLFİKAR
Doç. Dr. M. AĞAN (*) • Prof. Dr. G. GEDİKOĞLU

ÖZET: Bu çalışmada, hayatın ilk aylarından itibaren tekrarlayan akciğer infeksiyonları nedeniyle yakından izlenen IgA eksikliği tanılı 15 yaşındaki bir hastada angioimmunoblastik lenfadenopati gelişimi ele alınmaktadır.

SUMMARY: In this paper, a 15 year old patient with IgA deficiency and recurrent pulmonary infections from birth, who develops angioimmunoblastic lymphadenopathy is presented.

GİRİŞ

Angioimmunoblastik lenfadenopati (AİLD) ilk kez 1974 de Frizzera tarafından tanımlanan major patolojik bulguların lenf bezlerinde görüldüğü, generalize lenfadenopati, hepatosplenomegali, ateş, anemi ve immunolojik anomalilerle birlikte seyreden sistemik bir hastalıktır (3,4). Sık tutulan bölgeler arasında dalak, karaciğer, kemik iliği ve deri gelirken akciğer, böbrek, gastrointestinal tutulum da görülebilir (9). Histolojik olarak tutulan lenf bezlerinin normal yapısında oblitere görünüm, plazma hücreleri ve immunoblastlardan oluşan mikst hücre infiltrasyonu ile birlikte küçün kan damarlarında proliferasyon ve intersellüler amorf madde depolanmaları vardır (6). Otoimmun hastalıklara, ağır infeksiyonlara ve lenfoid malignitelere artmış eğilim ve fatal bir seyir görülür. AİLD non-malign bir hastalık olmasına rağmen prognoz kötüdür.

Anormal immun reaksiyon ve artmış hücre aktivasyonu AİLD gelişiminde önemli rol oynar. Immunfenotipik analizlerde T lenfosit predominansı ile birlikte T hücre alt grubunda anormallikler, T ve B lenfosit fonksiyon bozuklukları görülür (8).

Primer immun yetmezliklerden biri olan selektif IgA eksikliğinde, rekürren sinopulmoner infeksiyonlar, lenfoma, retikulum hücreli sarkom gibi maligniteler ve AİLD'de görüle-

bilir (1).

Selektif IgA eksikliği tanısı ile takip edilen olgumuzda jeneralize lenfadenopati, hepatosplenomegali, kaşeksi gelişmesi ve lenfbezi materyalinde AİLD saptanması üzerinde immunolojik yönden değerlendirildi. Hasta düşük doz steroid ve siklofosfamidten oluşan tedaviye alınarak, konuyla ilgili literatür gözden geçirildi.

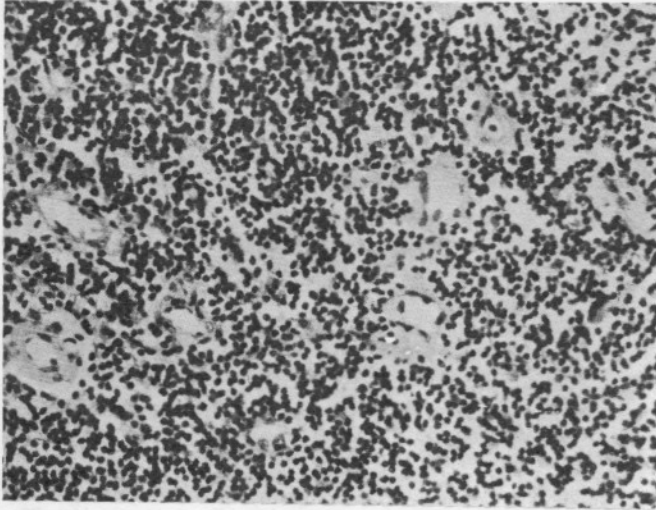
OLGU

G.A. 15 yaşında erkek hasta, yaşamın ilk 6 ayında ishal, pürülan burun akıntısı, 2 yaşından itibaren senede 5-6 kez tekrarlayan bronkopnömoni, 3 yaşından sonra tekrarlayan otitlerin görülmesi üzerinde yapılan tetkikler sonucu selektif IgA yetersizliği tanısı konmuş. Enfeksiyonlar nedeni ile sık sık nonspesifik tedavi gören hastaya kronik tonsillit nedeni ile 12 yaşında tonsillektomi uygulanmış. 13 yaşından sonra jeneralize lenfadenopati, hepatosplenomegali kaşesi gelişen hastanın tekrarlayan lenf biyopsilerinde sırasıyla reaktif hiperplazi, periganglioner fibroz, nekrotik lenf ganglionu sonucunda ise anjoimmunoblastik lenfadenopatiye uygun histolojik yapı (Resim 1 ve 2) tespit edilince hasta ileri tetkike alındı.

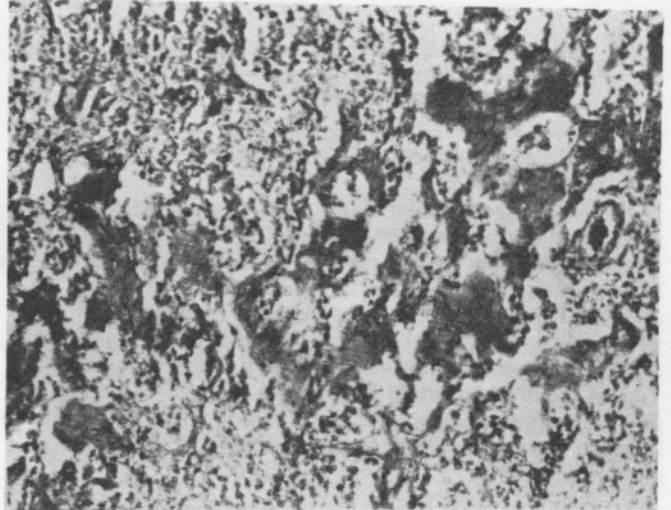
Fizik Muayene:

Görünüm kaşektik, boy ve tartı 3'üncü persantilin altında submental, bilateral submandibüler, pre ve postauriküler servikal aksiller ve inguinalde multipl boyutları 2 ilâ 5 cm çapında yumuşak, lastik kıvamında lenf adenopati görülmek-

* İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anatomi Anabilim Dalı.



Resim 1: Bol kapiller damar gelişimi, (Biopsi Prot No: 9132/90 H+E 310xkg büyütülmüştür.)



Resim 2: Stromada PAS (+) boyanan madde birikimi (Biopsi Prot no: 9132/90 PAS boyası 310x kg büyütülmüştür.)

te, göğüs kafesi amfizematö, hafif taşipneik, akciğerde dinlemek ile sağda daha belirgin bilateral ince ve kaba krepitan raller alınmakta, expirium uzamış, boğaz hiperemik, retrofaringeal pürülan akıntı mevcut olup batin rahat, karaciğer 3-4 cm, dalak 2-4 cm palpabl idi.

Laboratuvar Bulguları:

Hct: % 43, Lökosit: 13.700/mm³, Trombosit: 438.000/mm³ Periferik Yayımda % 52 PNL, % 44 Lenfosit, % 2 Eosinofil, % 2 Monosit; Sedimantasyon hızı: 70 mm/saat, LDH: 493 IU/l, Alkali fosf.: 13.7 B.L.Ü. ferritin: 960 ng/ml, serülo plazmin: 81 ng/ml, Cu: 2.6 ng/ml, Total Protein: 6.7 gr/dl Albumin: 2.6 gr/dl, Total IgG: 1240 mg/dl, IgM: 918 mg/dl, IgA: 0 mg/dl, IgE: 65 kü/dl, IgG1: 1140 mg/dl, IgG2: mg/dl, IgG3: 105 mg/dl, IgG4: 39 mg/dl, alfa -1- antitripsin: 4.7 gr/dl, C3: 93 mg/dl, C4: 31 mg/dl, HBVanti HBc: (+), HTLV-III: (-), Paul-Bunnell: (-), Toxoplazma: (-), Brusella: (-), Grubel-Widal: (-) immunprofil=lenfosit 6028/mm³, CD3: % 88, CD4: % 21, CD8: % 0.5, CD19: % 3.8, CD3+class II. MHC: % 3.2, CD56-CD8+: % 1.8, CD56-CD8-: % 8.3, Kemik iliği aspirasyonu: Normal, RİE grafi: Bilateral hiler lenfadenopati, sağ alt lob pnömonisi, sağ akciğer kaidesinde bronşektazik değişiklik. Waters grafisinde bilateral maxiller sinüzit. Torakal Bilgisayarlı tomografide:

Bilateral hiler mediastinal lenfadenopati, sağ alt lob süperior segmentte konsolidasyon, sol alt lob bronşlarda daha belirgin peribronşial kalınlaşma, fibroz. Abdominal Bilgisayarlı Tomografide: Hepatosplenomegali, paraaortik lenfadenopati görüldü.

TARTIŞMA

Selektif IgA eksikliği normal popülasyonda 1:600 ile 1:800 oranlarında bulunan primer bir immun yetmezlik olup, tesbit edilen genetik ve immunolojik anormallikleri arasında, immun regülasyondaki defekt dikkati çekmektedir. Azalmış İL-1 prodüksiyonu, erken lenfosit aktivasyon defekti ile B lenfosit diferansiyasyon defekti iyi bilinen bozukluklardır (1,2). IgE eksikliği, IgG2 ve/veya IgG4 eksikliği, yetersiz antikor cevabı da birlikte bulunabilir (1). Asemptomatik seyir gösterebildiği gibi, ağır tekrarlayan sinopulmoner infeksiyonlar, gastrointestinal sistem hastalıkları, lenfoid maligni-

teler ile birlikte bulunabilir (2).

Sık tekrarlayan sinopulmoner infeksiyonlar (sinüzit, otit, bronşit, bronkopnömoni) ve ishal gibi GI bulgular ile IgA eksikliğin tüm klinik semptomlarını gösteren 15 yaşındaki olgumuzda, lenfadenopati, hepatosplenomegali eklenerek AİLD gelişmiştir. AİLD oluşumunun çeşitli sebepleri araştırıldığında infeksiyonlar ve primer immun hastalık her zaman dikkati çeker (8). Bizim olgumuzda da IgA eksikliği ve infeksiyonlar ön planda idi. AİLD'de T hücre anomalisinin başrolde olduğu kompleks bir immunolojik bozukluk mevcuttur. T lenfosit ile T lenfosit subgruplarının sayısal değişiklikleri ile, in vitro T lenfosit fonksiyon bozukluğu bunlar arasındadır (8). Periferik kan T lenfosit CD4 sub grubunda belirgin düşüş, CD8 sub grubunda selektif artış, CD4/CD8 oranında düşmeye neden olduğu ve bu tablonun lenf bezlerinde de görüldüğü bildirilmektedir (8).

Bizim olgumuzda lenfosit sayısı 6028/mm³ bulunurken, immunfenotiplemede CD3: % 88, CD4: % 21, CD8: % 65, CD19: % 3.8, CD3, class II MHC+: % 3.2 CD56+-CD8+: % 1.8, CD56+-CD8-: % 8.3, CD4/CD8 oranı 0.3 bulunmuştur (Normali 1-2). Literatürdeki AİLD'li olgular gibi CD19 yüzdesinde belirgin düşme ayrıca dikkati çekmiştir. T hücre anomalisine bağlı kutanöz anerji bulunur. Sık görülen bir bulgu olup bizim olgumuzda da PPD dahil tüm deri testleri negatif idi (7,8,9,10). AİLD non-neoplastik bir lenfoproliferatif süreç olarak tanımlanmasına rağmen, bu hastalığa yakalanan olguların çoğu progresif klinik seyir ve fatal gidiş gösterir. Ortalama sürvi 18 ay civarındadır (10). Olguların % 50'si 12 ay içinde Herpes simplex, CMV, EBV, Pnömosistis Carini, mycobakter ve mantar infeksiyonu gibi ağır hastalıklarla kaybedilirken % 5-20 oranında olgu lenfomaya dönüşüm gösterir. Lenfomalar B veya T hücre kökenli olabilir. Nadir Hodgkin hastalığı görülür (5,9).

AİLD klinik ve immunolojik bulgularla AIDS'e büyük bir benzerlik göstermektedir (8). Bu nedenle HTLV III (human lenfotropik virus) araştırılarak elimine edilmelidir. Olgumuzda HTLV III serolojisi negatif bulunmuştur.

AİLD'de klinik seyir ve prognoz tedaviye rağmen kötü olup, ancak % 30 hastada 2 yıllık sürvi söz konusudur. Tedavi olarak kortikosteroidler tek veya siklofosamid, vink-

ristin, mefotreksat gibi kemoterapötik ajanlarla beraberce verilir (3,4,9). Hastaların immun suprese olmalarını öne sürerek tedavi önermeyen araştırmacılar da mevcut olup, tedavi almış hastaların, tedavi almamışlardan daha iyi neticeler verdiği bildirilmekte, yoğun tedavi rejimlerinden ise kaçınılmaktadır (59).

Bizim IgA yetersizliği ve AİLD'li hastamıza düşük doz metilprednizolon 8 mg günüşarı tek doz ve siklofosamid 12 mg/kg haftada tek doz olarak başlandı, bunun yanında kronik solunum yolu infeksiyonları ve virus seroloji pozitifliği nedeniyle geniş spektrumlu antibiotik ve acyclovir 5 ay süre ile kullanıldı. Tedavinin 5. ayında lenfadenopatilerde belirgin şekilde gerileme, dalak ve karaciğerde küçülme görüldü. Tedavi başarı ile sürdürülürken tanının 6'ncı ayında ateş, dispe, teşipne, taşikardi, ağır solunum yolu infeksiyonu ile başvuran hasta yoğun tedaviye rağmen solunum yetersizliğinden kaybedildi.

SONUÇ

Primer immun yetersizlik zemininden yaygın lenfadenopati, hepatosplenomegali ve hücrese immun bozukluk yerleşerek AİLD ye dönüşen olgumuz düşük doz steroid ve siklofosamid tedavisine cevap vermiş, ancak AİLD'nin literatüre uygun beklenen klinik seyrini göstererek ağır infeksiyon bulguları ile kaybedilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Amman AJ, Antibory (B Cell) Immunodeficiency Disorders in: Stites DP, Tere AI. Basic and Clinical Innunology, Appleton - Lange Connecticut p: 33 -334, 1991.
2. Frenc MAH and Dawkins, Central MHC genes, IgA deficiency and Autoimmunedisease Immunology Today Vol. I", No: 8: 271-74, 1990.
3. Frizzera G, Moran EM, Rappaport H. Angioimmunoblastik Lymphadenopathy with dysproteinemia. Lancet Juni: 1070-73, 1974.
4. Frizzera G, Moran EM, Rappaport H, Angioimmunoblastik Lymphadenopathy Diagnosis and clinical Course, Am. J. Med. Vol. 59: 803-19, 1975.
5. Knetch H, Sahl R. et all. Dedection of Epstein-Barr virus DNA by polymerase chain reaction in lymph node biopies from patients with angioimmunoblastic lymphadenopathy. Br. J. Haem. Vol. 75: 610-14, 1990.
6. Lukes RJ, Tintle BH. Immunoblastic Lymphadenopathy. New Eng. J. Med. Vol. 292, No. 1: 2-9, 1975.
7. Pizzolo G, Stein H. et all. Increased serum elvels soluble IL-2 receptor, CD30 and CD8 molecules and gamma-interferon in angioimmunoblastic lymphadenopathy: possible pathogenetic role of immunoactivation mechanism. Br. J. Haem. Vol. 75: 485-488, 1990.
8. Pizzolo G, Vinante F. et all. Immunologic abnormalities in angioimmunoblastic lymphadenopathy, Cancer, Vol. d0, No. 10: 2412-18, 1987.
9. Steinberg AD. et all. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. Ann. Int. Med. 108: 575-584, 1988.
10. Watanabe S, Sato Y. et all. Immunoblastic lymphadenopathy, angioimmunoblastic lymphadenopathy and IBL-like T-Cell Lymphoma. Cancer, 58: 2224-32, 1986.